Aus der Universitäts-Nervenklinik zu Halle a. S.
Direktor: Professor Dr. Hauptmann

Über die Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch den Liquor cerebrospinalis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Hellmut Henning
aus Oppeln (O.-S.)

Ostdeutsche Druckerei u. Verlagsanstalt, Inh. Otto Jung, Halle.
1935

Herrn Prof. Dr. Hauptmann möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und die stets bereitwillige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544704_0120

Im Jahre 1910 wies Hauptmann in einer Arbeit in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift darauf hin, daß im Liquor cerebrospinalis unter pathologischen Verhältnissen Stoffe auftreten, die imstande sind, die hämolytische Wirkung des Saponins auf rote Blutkörperchen aufzuheben, und er äußerte die Vermutung, daß es sich um Cholesterin handelt. In diesem Sinne angestellte Versuche ergaben, daß Cholesterin noch in einer Verdünnung von 1:100000 die Saponinhämolyse hemmte, selbst eine Lösung 1:½ Million war noch partiell wirksam. Spätere Untersucher, Levinson, Landenberger, Howell und Betschow, neuerdings Holthaus und Wichmann, kamen, mit teilweise veränderter Versuchsanordnung, zu ähnlichen Ergebnissen. Eine große Reihe anderer Autoren versuchten direkt den Nachweis von Cholesterin auf kolerimetrischem Wege.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die Versuche von Hauptmann nachzuprüfen, unter besonderer Berücksichtigung ihrer wissenschaftlichen und praktischen Verwertbarkeit. Die Anordnung der Versuche war die gleiche geblieben und soll hier noch einmal kurz geschildert werden. Benutzt wurde: 1. Eine Saponinlösung 1:10000, d. h. 0,1 ccm einer 5%igen, mehrere Wochen haltbaren Stammlösung wurde direkt vor Gebrauch mit 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. 2. Eine 7½%ige Aufschwemmung sorgfältig gewaschener roter Blutkörperchen (Mensch oder Hammel). In einem Vorversuch wird die Saponinmenge bestimmt, die eben noch eine völlige Lösung der Erythrozyten herbeiführt. In eine Reihe nicht zu großer Reagenzgläschen kommen steigende Mengen Saponin, am besten 0,3—0,35 . . . . . bis 0,7 ccm, dazu je 0,8 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 0,5 ccm der Erythrozytenaufschwemmung, dann wird alles gut durchgeschüttelt. Abgelesen wird nach 15—20 Minuten Aufenthalt im Brutschrank bei etwa 37°. Zum Hauptversuch wird die Saponin-

menge verwendet, die eben noch völlige Hämolyse herbeiführte, die Kochsalzlösung wird durch den Liquor ersetzt. Vorteilhafterweise nimmt man immer eine Kochsalzkontrolle mit in den Versuch und wenn möglich auch einen sicher normal reagierenden Liquor zum Vergleich, da sonst in manchen Fällen eine Beurteilung recht schwer ist. Abgelesen wird, wenn die Normalliquor- bzw. Kochsalzkontrolle gelöst ist, also nach ca. 15 Minuten. Erwähnt seien hier noch einige technische Erfahrungen, die während der Versuche gemacht wurden: Alle verwendeten Gläschen sollen möglichst gleich groß sein, da die Dicke der Flüssigkeit natürlich die Durchsichtigkeit beeinflußt und sich so falsche Resultate ergeben können. Das Ablesen selbst geschieht am besten so, daß man durch die Flüssigkeit hindurch den Glühfaden einer elektrischen Birne betrachtet und feststellt, ob und mit welcher Helligkeit er unter Vergleich der Kontrollröhrchen sichtbar ist. Ferner empfiehlt es sich, möglichst frisches Blut und frische Liquores zu verwenden. Das Blut hielt sich, wenn es richtig zubereitet wurde (9 Teile Blut, 1 Teil einer 10%igen Natriumcitrat-Lösung, das Ganze dreimal gewaschen) im Winter im Eisschrank in der Regel eine Woche lang, im Sommer war es aber manchmal schon am nächsten Tag verdorben, wobei es entweder von selbst hämolytisch wurde, oder aber, was häufiger der Fall war, sich nur noch durch ganz große Saponinmengen lösen ließ. Der Liquor andererseits bleibt zwar in den weitaus meisten Fällen tagelang in seiner Wirksamkeit konstant, es kommen doch aber auch Fälle vor, wo mit Sicherheit eine allmähliche Abnahme des Hemmungsvermögens zu konstatieren ist. Als Beispiel genannt sei ein Liquor eines Patienten mit Tumor cerebri, der an 4 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht werden konnte mit den Resultaten ++, + (+), ±, wobei unter ± das Hemmungsvermögen eines normalen Liquors zu verstehen ist. Ebenso kann es auch einmal vorkommen, daß ein zunächst negativer Liquor plötzlich positiv wird. Eine Erklärung für diese, wie schon erwähnt seltenen Fälle wird später gegeben werden.

Der vorliegenden Arbeit liegen die Untersuchungen von rund 250 Lumbal- bzw. Ventrikelflüssigkeiten zugrunde, und zwar setzte sich das Material folgendermaßen zusammen: 36 Fälle von unbehandelter, 12 Fälle von behandelter progressiver Paralyse,

12 Fälle von Lues cerebri, 14 Fälle von Tabes dorsalis, 4 Fälle von multipler Sklerose, 9 Schizophrenien, 8 Tumoren, 20 Epilepsien. Im übrigen eine Reihe Erkrankungen, von denen nur einzelne Liquors zur Verfügung standen: Syringomyelie, Meningitis, Encephalitis acuta, Neuritiden und Neuralgien, Little'sche Krankheit usw. Ferner vereinzelt chirurgische und interne Fälle, dann eine erhebliche Zahl als nicht organisch aufzufassender Krankheitsbilder, Neurasthenie, Hysterie usw. Eine kleine Reihe von Fällen mußte unberücksichtigt bleiben, weil entweder eine einwandfreie Diagnose nicht zu stellen war, oder aber es handelte sich um Blutbeimengungen, die schon makroskopisch sichtbar waren. Das nur mikroskopisch nachweisbare Vorhandensein von Erythrozyten ließ die Reaktion völlig unbeeinflußt. Nur gröbere Blutbeimengungen veranlaßten einen positiven Ausfall auch dann noch, wenn ausgiebig abzentrifugiert worden war. Experimentell wurde festgestellt, daß Blutplasma auch noch in erheblicher Verdünnung diese Wirkung zeigte.

Neben dieser Probe wurden regelmäßig noch die allgemein üblichen Untersuchungen angestellt: Die Eiweißreaktionen nach Nonne und Pandy, die Schellackprobe, Zellzählung, Eiweißrelation und Normomastixkurve, Wassermannsche Reaktion im Blut und Liquor.

Zu den Resultaten läßt sich ganz allgemein folgendes sagen: Abgesehen von verschwindenden Ausnahmen fand sich ein positiver Ausfall der Saponinreaktion nur dann, wenn auch sonstige Liquorveränderungen da waren, während eine starke Zellvermehrung oder eine hohe Eiweißzahl oder selbst eine deutliche Blutbeimengung durchaus nicht immer mit einer pathologischen Hemmung einhergingen. Es bestand ferner kein Zusammenhang zwischen der Intensität der Hemmung und der Stärke der anderen pathologischen Erscheinungen im Liquor. Für den Normalliquor ist charakteristisch eine ganz leichte Hemmung, häufig nur daran kenntlich, daß die Kochsalzkontrollen, wenn man nach 2 Minuten langem Stehen abliest, deutlich gelöster erscheinen, daß dieser Unterschied aber bei weiterem Aufenthalt im Brutschrank immer kleiner wird und daß schließlich, wenn die Vergleichsgläschen völlig gelöst, klar und durchsichtig sind, auch der normale Liquor keine oder nur eine geringfügige Trübung aufweist. Es läßt sich daraus schließen, daß dieser Stoff,

der die Saponinhämolyse im Sinne einer Hemmung beeinflußt, oder besser diese Stoffe auch im normalen Liquor vorkommen, allerdings nur in ganz kleinen Mengen. Wie später gezeigt werden wird, handelt es sich dabei nicht einfach um Cholesterin, sondern die Sache liegt etwas komplizierter. Aus diesem Grunde mußten auch Versuche, die eine quantitative Bestimmung des Cholesterins im Liquor zum Ziele hatten, fehlschlagen. Gegen die Versuche Betschows ist zudem einzuwenden, daß er als Maß für die Menge des zugesetzten Liquors die Tropfenzahl benutzte, was eine Fehlerquelle bedeuten kann, da doch die Größe eines Tropfens je nach Zusammensetzung des Liquors im Einzelfalle und je nach Art der benutzten Pipette variiert. Mein Gedankengang war, eben zunächst in dem Glauben, daß nur Cholesterin als wirksames Agens in Frage kommt, folgender: Durch Ansetzen einer Reihe von Reagenzgläschen mit gleichen Mengen eines Normalliquors, aber verschiedenen Mengen des Saponins, die alle größer sein müssen als die im Vorversuch gefundenen, kann festgestellt werden, wieviel Saponin mehr hinzugefügt werden muß, um die hemmende Wirkung eben gerade aufzuheben. Angenommen im Vorversuch wäre der Wert von 0,4 ccm Saponin gefunden worden, so würde der Versuch folgendermaßen aussehen:

	I	II	III	IV	V	VI
NaCl.	0,8	—	—	—	—	—
Liqu.	—	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Sap.	0,4	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6

Wenn das Röhrchen Nr. I, also die Kochsalzkontrolle gelöst ist, wird verglichen, welches der übrigen diesem entspricht; z. B. Nr. I = Nr. V, dann wird 0,55—0,4 = 0,15 ccm Saponin zur Aufhebung der Hemmung benötigt. Nun wird in einer Reihe weiterer Versuche festgestellt und und zwar unter Benutzung von Cholesterinlösung verschiedener, aber bekannter Konzentration und bei im übrigen völlig gleicher Versuchsanordnung, welcher Gehalt an Cholesterin der vorhin gefundenen Saponinmenge entspricht. So findet man Werte von 0,2 — etwa 0,5 mg% als normal. Aber abgesehen davon, daß, wie schon erwähnt, das Hemmungsvermögen nicht ohne weiteres mit dem Gehalt des Liquors an Cholesterin zu identifizieren ist, bietet das Ex-

perimentieren mit einer künstlichen Cholesterinlösung noch eine weitere Schwierigkeit, die bei der Beurteilung des gefundenen Wertes in Rechnung zu setzen ist. Es handelt sich nämlich darum, den Versuch möglichst so durchzuführen, wie man bei der Untersuchung des Liquors verfährt: Da das Cholesterin aber in Äther bzw. Alkohol oder Chloroform gelöst werden muß, ist die Fragestellung jetzt die: wie entfernt man das Lösungsmittel wieder, ohne die übrigen Versuchsbedingungen zu ändern? Da ist nun eine Möglichkeit die, einfach die abgemessene Cholesterinlösung in den Brutschrank zu stellen und nach völligem Verdunsten der Flüssigkeit Saponin und Blut hinzuzutun. Ein weiterer Weg ist der, die Cholesterinlösung mit dem Saponin zusammen in den Brutschrank zu stellen, wie es Hauptmann seinerzeit gemacht hat. Hierbei wirkt aber das Cholesterin stundenlang auf das Saponin ein und zeigt sich viel wirksamer, als es eigentlich sein dürfte. Ferner kann das Cholesterin zunächst mit der Kochsalzlösung zusammen angesetzt werden. Jede Methode ergibt dabei andere Resultate, ist also praktisch nicht verwertbar.

Man geht daher zweckmäßig folgendermaßen vor, wenn man das Hemmungsvermögen eines Liquors quantitativ auswerten will: Nachdem man festgestellt hat, wie lange etwa der Äther bis zur Verdunstung braucht, läßt man das Saponin eben auch so lange auf den Liquor einwirken, bevor man das Blut hinzu tut und das Cholesterin setzt man mit dem Saponin und dem 0,8 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugleich an. Wenn der Äther verdunstet ist, fügt man das Blut hinzu. Die NaCl-Lösung dient dazu, die nötige Flüssigkeitsmenge zu behalten, da der Äther ja verschwindet. Trotz der Fehlerquellen entsprechen die so gefundenen Werte doch den neuerdings fast allgemein anerkannten Zahlen über die normalen Cholesterinwerte im Liquor, wie sie auf kolorimetrischem Wege bestimmt wurden, nur liegen bei der Saponinmethode die Grenzwerte etwas weiter auseinander. Allerdings findet man in der Literatur, besonders in der etwas weiter zurückliegenden, auch ganz andere Angaben. Von den Arbeiten, die ein Vorkommen von Cholesterin im normalen Liquor abstreiten (Pighini, Mott, Katakura, Bloor, Tsychuchiaya, Levinson, Eskuchen, Lickint) auf der einen und Zahlen von 7—14 mg% (Chauffard, La-

roche und Grigaut) auf der anderen Seite, sind alle Werte vertreten.

Ähnlich liegen die Ergebnisse, die die verschiedenen Autoren bei pathologischen Liquores erhalten haben: Betrachten wir

Tabelle 1: Progressive Paralyse, unbehandelt.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R. Bl.	Wa. R. Liq.
17	52	w.	37	±	st. Tbg.	++	3,0	3,2	1,2	st. +	st. +
23	42	w.	158	±	Tbg.	++	2,0	2,5	1,0	st. +	st. +
24	36	m.	89	(+)	st. Tbg.	++	4,0	4,0	2,0	st. +	st. +
25	57	w.	209	±	Tbg.	++	3,0	2,0	1,2	+	st. +
29	33	m.	5	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	+	neg.
33	34	m.	87	±	Tbg.	++					st. +
57	55	m.	90	±	st. Tbg.	++	4,5	5,0	2,5	st. +	st. +
110	27	m.	132	±	Tbg.	++	2,0	2,3	1,0	st. +	st. +
127	54	m.	52	±	Tbg.	++	2,8	3,0	1,5	st. +	st. +
152	32	m.	30	(+)	st. Tbg.	++	3,0	4,5	1,8	st. +	st. +
188	31	m.	4	±	st. Tbg.	++				st. +	st. +
200	52	m.	560	±	st. Tbg.	++	5,0	5,0	2,0	st. +	st. +
212	35	m.	160	±	Tbg.	++				+	st. +
214	37	w.	550	±	Tbg.	++				st. +	st. +
230	35	m.	54	±	st. Tbg.	++	3,2	6,0	2.0	st. +	st. +

Die quantitative Eiweißbestimmung wurde nach den Angaben Kafkas ausgeführt und beruht auf der verschiedenen Ausfällbarkeit der einzelnen in Frage kommenden Eiweißkörper durch Esbachlösung bzw. Ammoniumsulfatlösung und ihrer Wiederlöslichkeit in Aqua dest.

In den Tabellen wurden immer nur die Werte für das Gesamteiweiß, die II. Zahl und die Globuline angeführt, da alle übrigen Werte sich leicht daraus errechnen lassen.

zunächst die Ergebnisse bei der *progressiven Paralyse*. Kulkow und Schamburow fanden normale Werte in sämtlichen Fällen, Eskuchen und Lickint beobachteten in etwa 40% Spuren von Cholesterin, die in ihrem Sinne als Vermehrung aufzufassen

Tabelle II: Progressive Paralyse, unbehandelt.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R, Bl.	Wa. R, Liq.
52	34	w.	20	+++	Tbg.	++	4,5	5,0	2,5	st. +	st. +
93	46	w.	93	+	1. Tbg.	+				+	+
112	45	m.	20	+	Tbg.	++	2,8	3,0	1,5	st. +	st. +
113	45	m.	67	++	st. Tbg.	++	3,0	5.0	2,0	st. +	st. +
115	54	w.	320	++	Tbg.	++	6,0	9,0	3,8	st. +	st. +
145	44	w.	10	+	Op.	+	1,5	2,0	0,8	st. +	st. +
158	15	m.	78	+	Tbg.	++	4,0	2,0	1,0	neg.	st. +
167	32	m.	126	+	st. Tbg.	++	5,2	3,0	2,2	st. +	st. +
179	33	m.	210	+	st. Tbg.	++	4,0	9,0	3,0	st. +	st. +
186	44	m.	150	+	st. Tbg.	++	5,2	3,0	2,2	st. +	st. +
189	45	w.	129	+	st. Tbg.	++	4,0	4,0	1,0	+	st. +
197	35	m.	85	+	Tbg.	++	3,0	3,0	1,0	+	st. +
201	35	m.	230	++	st. Tbg.	++	4,0	4,0	1,5	st. +	st. +
208	45	m.	38	+	st. Tbg.	++				st. +	st. +
215	38	m.	59	+	Tbg.	++				st. +	st. +
218	44	m.	19	+	st. Tbg.	++				st. +	st. +
174	36	m.	70	++	st. Tbg.	++				st. +	st. +
235	34	w.	530	++	st. Tbg.	++	3,8	5,0	2,0	st. +	st. +
241	35	m.	250	++	st. Tbg.	++	2,0	4,0	1,0	st. +	st. +

sind, Plaut und Rudy gelang es in unbehandelten Paralysefällen in 52%, in behandelten in 30% eine Vermehrung nachzuweisen.

Die Ergebnisse nach der Hauptmann'schen Saponin-Methode sind in Tabelle I und II dargestellt. Von den unbehandelten 34 Fällen wiesen 19 eine einwandfreie vermehrte Hemmung auf, 2 Fälle standen an der oberen Grenze des Normalen, 13 waren normal, also zusammengefaßt eine eindeutige Vermehrung in 55%. Vergleicht man nun damit die übrigen Liquorbefunde, so zeigt sich, daß ein klarer Zusammenhang mit keinem derselben besteht. Rückenmarkflüssigkeiten mit einem Gehalt an Gesamteiweiß von mehr als 60 mg% reagierten in 60% der Fälle positiv, solche mit weniger als 60 mg% nur in 50%, andererseits bestanden in Fällen mit 80

Tabelle III: Progressive Paralyse, behandelt.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R. Bl.	Wa. R. Liq.
21	29	m.	13	(+)	Tbg.	+				st. +	st. +
26	32	m.	32	+	Tbg.	++				+	+
74	33	m.	25	+	Tbg.	++	3,0	3,0	1,5	st. +	st. +
140	42	m.	8	(+)	Tbg.	++				neg.	neg.
161	52	w.	6	±	1. Tbg.	+				+	st. +
162	43	m.	5	+	1. Tbg.	+	1,8	1,8	0,8	st. +	sch. +
170	45	m.	3	+	Sp. Op.	±	1,5	1,3	0,7	neg.	neg.
172	34	m.	160	±	Tbg.	++				st. +	st. +
185	41	w.	5	±	Op.	+	1,2	1,0	0,4	neg.	neg.
205	36	w.	4	±	neg.	neg.				neg.	neg.
207	34	m.	12	±	Tbg.	++				+	+
234	33	w.	8	±	st. Tbg.	++	2,0	3,5	1,0	neg.	st. +

und selbst 100 mg% Eiweiß normale Hemmungen. Noch unabhängiger erwies sich die Zellzahl; war sie größer als 100/3 fand sich in 57% eine Vermehrung des Hemmungsvermögens, war sie kleiner als 100/3 fand sich eine solche noch in 55%. Auch von dem Alter der Patienten fand sich recht weitgehende Unabhängigkeit. Paralytiker über 35 Jahre alt boten in 58%, solche unter 35 Jahre in 50% eine positive Saponinreaktion dar. Ein Fall von juveniler Paralyse, 15 Jahre alt, reagierte positiv. Ebenso unabhängig schien das klinische Bild der Paralyse zu sein: Es war ohne Einfluß, ob schwere körperliche Symptome bestanden, oder nur psychische Störungen. Zunächst schien es allerdings, als ob ein depressives Bild öfter mit einer Hemmung einherging als ein euphorisches oder einfach dementes, aber das erwies sich bald als ein Trugschluß, bedingt durch zu kleine Vergleichszahlen. Plaut und Rudy glaubten eine gewisse Abhängigkeit des Cholesteringehaltes von der Dauer der Erkrankung feststellen zu können, doch konnten diese Ergebnisse mittels der Saponinmethode nicht bestätigt werden. Dagegen fand sich eine recht eigenartige Verteilung der Hemmungen auf die beiden Geschlechter, während von männlichen Paralytikern rund 50% eine Hemmung darboten, wiesen von 8 Frauen 6, also rund 75% eine solche auf; doch kann dies ein Zufallsbefund sein, da ja 8 Fälle zur sicheren Entscheidung dieser Frage unzureichend sind.

Die nächste Tabelle zeigt 12 Fälle von *behandelter progressiver Paralyse*. Meistens gingen Malariakuren voraus, die verschieden lange, 2 Monate bis mehrere Jahre, zurücklagen, vereinzelt wurde auch mit Pyrifer behandelt. Der Patient Nr. 162 bot, obwohl er schon mehrere Fieberkuren durchgemacht hatte, immer noch eine deutlich verstärkte Hemmung dar. Positiv reagierten auch die Fälle 26 und 74, im allgemeinen aber sieht man, daß die normalen Befunde vorherrschen; denn im Gegensatz zu den unbehandelten Fällen, wo nur 45% normal hemmten, sind es hier 75%, es ist also eine deutliche Besserung zu konstatieren. Aber abgesehen davon, daß die Zahl der normalen Hemmungen wesentlich größer geworden ist, zeigt auch der Einzelfall nie mehr eine so starke Hemmung wie vorher, kein Fall konnte mit mehr als einem + bezeichnet werden, während doch bei den unbehandelten 2 und selbst 3 + keine Seltenheit war.

Tabelle IV: Tabes dorsalis.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R. Bl.	Wa. R. Liq.	
4	36	m.	48	+	1. Tbg.	±	2,0	2,0	1,0	st. +	st. +	
7	29	w.	55	+	Sp. Op.	±				neg.	neg.	
12	49	m.	65	++	st. Tbg.	++	4,0	4,0	1,8	st. +	st. +	
47	46	w.	8	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg.	neg.	
53	46	w.	6	±	neg.	±	norm.	norm.	norm.	neg.	neg.	
80	45	m.	16	+	Op.	+	1,5	0,8	0,5	neg.	+	
82	49	w.	107	++	1. Tbg.	+	2,0	1,8	0,8	+	st. +	
160	52	m.	4	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg.	?	
173	54	w.	6	(+)	neg.	neg.	norm	norm.	norm.	neg.	neg.	
181	33	m.	232	+	1. Tbg.	+	1,8	2,0	0,6	+	st. +	
39	35	m.	10	+	Op.	+				±	neg.	behandelt
46	33	m.	2	(+)	Op.	+				neg.	neg.	behandelt
109	39	m.	3	±	neg.	±	1,0	0,4	0,3	neg.	neg.	behandelt
193	34	m.	21	++	Tbg.	++	2,5	3,0	1,5	neg.	++	behandelt

Suchte man auch hier wieder nach Zusammenhängen mit den übrigen Liquorbefunden, so ist eine Beurteilung noch schwieriger als vorher wegen des zahlenmäßig zu geringen Materials. Nur von den 9 Fällen mit normaler Hemmung kann man sagen, daß sie, abgesehen von Fall Nr. 172, eine Zellzahl haben, die unter 20 liegt, doch dürfte es verfehlt sein, daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Die 4 Fälle mit negativer Wassermann'scher Reaktion im Liquor zeigten normale Hemmung, doch lagen hier auch die Zellzahlen sehr niedrig und auch die Eiweißwerte waren nicht mehr stark erhöht.

Betrachten wir nun die 14 Fälle von Tabes dorsalis, die man in der Tabelle Nr. IV zusammengestellt findet. 8 davon, also 57% zeigten eine mehr oder weniger starke Hemmung, 2 standen an der oberen Grenze des Normalen, 4 waren normal. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Resultaten einiger Autoren, die nur selten eine Cholesterinvermehrung fanden, so Plaut und Rudy in 10%, Kulkow und Schamburow nie,

während doch Hauptmann sogar in 83% eine Hemmung konstatieren konnte. Eine Erklärung dafür wird später gegeben werden. Hervorzuheben ist noch, daß die 4 negativen Fälle der Tabelle und zwar Nr. 47, 53, 113, 160 von Patienten stammten, bei denen nach dem klinischen Bilde wohl eine Tabes dorsalis anzunehmen war, ohne daß dem irgendein Liquorbefund entsprochen hätte, abgesehen von einem zweifelhaften Liquorwassermann bei Nr. 160. Nun erscheint es doch immerhin fraglich, ob alle diese Fälle auch wirklich der Tabes dorsalis zuzurechnen sind, wenn es auch von dem einen oder anderen vielleicht anzunehmen ist. Schließt man diese jedoch aus und berechnet dann die Prozentzahl der gesteigerten Hemmungen, so kommt man auf 80%, also eine Zahl, die der von Hauptmann gefundenen weitgehend entspricht. Vergleicht man Zellzahl und Hemmung in dieser Tabelle, kann man feststellen, daß doch eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung besteht. Den 6 Fällen mit normaler Zellzahl entsprach auch eine normale Hemmung, während alle 8 Fälle mit Zellvermehrung eine abgeschwächte Hämolyse darboten. Alle mit ++ bezeichneten Fälle wiesen Eiweißwerte von 40 mg% oder mehr auf.

Bei der *Lues cerebri* fand Hauptmann seine Reaktion positiv in 65%, Kulkow und Schamburow konnten keine Cholesterinvermehrung, Eskuchen und Lickint überhaupt kein Cholesterin im Liquor cerebrospinalis nachweisen, während von den 12 von uns untersuchten Fällen 8, also etwa 67% positiv reagierten, teilweise sogar recht stark wie etwa Fall Nr. 83, der auch noch durch eine Zellzahl von 280/3 im ccm ausgezeichnet war. Eine normale Hemmung ging meist auch mit einer normalen Zellzahl einher, während das Umgekehrte absolut nicht der Fall war. So zählte man bei Fall Nr. 6 3/3 Zellen und doch bestand eine erhebliche Verstärkung der Hemmung. Die Eiweißwerte liefen damit nicht parallel. Behandelte Fälle von Lues cerebrospinalis zeigten, entsprechend den sonstigen normalen Liquorverhältnissen auch in bezug auf die Saponinhämolyse Bilder, die dem Normalen näher standen als die unbehandelten Fälle.

Von einer schroffen Trennung der *Epilepsien* in eine genuine und eine nichtgenuine Gruppe wurde abgesehen, da in sehr vielen Fällen die Diagnose nicht einwandfrei gestellt werden konnte

und es somit fraglich blieb, ob im Einzelfall eine Infektion, ein Trauma usw. oder eine erbliche Anlage maßgebend waren. So weit ätiologische Momente bekannt waren, wurden sie im Einzelfalle besonders angeführt. Die Untersuchung erstreckte sich auf 20 Rückenmarksflüssigkeiten, von denen die meisten bei der Encephalographie gewonnen wurden. Fall Nr. 87, der einzige Krampfliquor, und zwar von einem Status epilepticus stammend, schied wegen Blutgehaltes aus. Die Patienten 123 und 165 wurden während eines Dämmerzustandes punktiert, die Hemmung bei dem einen davon war normal, bei dem anderen stand sie an der oberen Grenze des Normalen. Eine eindeutige Vermehrung fand sich überhaupt nur in 3 Fällen, von denen 2 auch noch durch hohe Zellzahlen ausgezeichnet waren. Bei Nr. 9 lag wohl

Tabelle V: Epilepsie.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R. Bl. Liq.	
9	5	m.	32	+	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg.	
14	14	m.	7	(+)	neg.	neg.				neg.	Absencen
48	3	m.	11	±	neg.	neg.				neg.	Absencen früh. Encephalitis?
65	18	w.	11	±	neg.	neg.				neg.	
69	6	w.	9	±	neg.	neg.				neg.	
70	46	m.	3	±	Sp. Op.	±				neg.	traumatisch!
75	12	w.	6	±	neg.	neg.				neg.	
86	27	w.	49	(+)	neg.	±				neg.	
94	28	m.	5	±	neg.	neg.				neg.	traumatisch
103	42	m.	6	±	Sp. Op.	±				neg.	
104	31	w.	2	±	neg.	±				neg.	
123	32	w.	5	(+)	neg.	neg.				neg.	Dämmerzust.
142	11	m.	6	±	neg.	neg.				neg.	traumatisch?
155	12	m.	22	+	neg.	neg.				neg.	Encephalitis vor 11 Jahren?
165	52	w.	4	±	neg.	neg.				neg.	Dämmerzust., st. Erregung
171	1	w.		(+)						neg.	
210	37	w.	13	(+)	neg.	neg.				neg.	
213	7	w.	4	±	neg.	neg.				neg.	
234	10	w.	3	+	neg.	neg.				neg.	Absencen

ein Trauma vor, das ätiologisch hätte in Frage kommen können, doch bot das Encephalogramm keinen entsprechenden Befund und auch abgesehen davon sprach manches mehr für eine genuine Form. Nr. 155, ein 12jähriger Knabe, hat angeblich vor 11 Jahren eine Encephalitis durchgemacht, zur Zeit bestand außer 22/3 Zellen keinerlei pathologischer Liquorbefund. Von den 6 an der oberen Grenze des Normalen stehenden Fällen gingen wieder 2 mit einer Zellvermehrung einher, die ganz allgemein bei rund 1/3 aller Fälle von Epilepsie konstatiert werden konnte, und die, wie aus der Tabelle ersichtlich, Werte bis zu 49/3 im ccm erreichte. Bei der Bestimmung der Eiweißwerte wurden durchweg normale Zahlen gefunden, die Pandy'sche Reaktion war 4mal ganz leicht positiv, doch nie bei gleichzeitiger positiver Hauptmann'scher Reaktion.

Die Angaben in der Literatur über die Befunde bei der Epilepsie sind so zahlreich wie sie verschieden sind. Einige Autoren glaubten zur Zeit eines Anfalles Cholesterinvermehrung feststellen zu können, so de Crinis und Knauer und Heidrich, während sie im Intervall normale Werte finden, Jakobi beobachtet auch während eines Anfalles normale Werte, Ornstein stellt bei genuiner Epilepsie in 52% sogar ein zu wenig an Cholesterin fest und in 25% eine Vermehrung. Nach Holthaus und Wichmann ist sowohl bei traumatischer wie auch bei idiopathischer Epilepsie der Cholesteringehalt des Liquor cerebrospinalis in der Hälfte aller Fälle erhöht; als Maximalwert wird bei der genuinen Form 1,27 mg%, bei der traumatischen 1,04 mg% angegeben. Plaut und Rudy beschrieben in fast allen Fällen normale Befunde, Hauptmann konnte ebenso bei seinen Patienten mit sicher idiopathischer Epilepsie immer völlige Hämolyse konstatieren. Auffällig ist die große Zahl der Untersuchungen, die bisher bei der Epilepsie angestellt wurden, doch ist dies wohl einfach so zu erklären, daß für die meisten Methoden der Cholesterinbestimmung relativ große Liquormengen benötigt, diese aber nur bei Encephalographien gewonnen werden, die man eben vorwiegend bei Epilepsien ausführt.

So liegen z. B. für die *multiple Sklerose* viel weniger Beobachtungen vor, und aus allen diesen geht hervor, daß der Cholesteringehalt dabei nicht vermehrt ist. Hauptmann be-

schreibt zwar in 46% seiner Fälle eine äußerst schwache positive Reaktion, doch ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit, daß ein solcher Ausfall zwar an der äußersten Grenze des Normalen stehend, aber eben doch noch zum Normalen gehörend aufzufassen ist. Von den hier untersuchten 4 Fällen reagierten 3 völlig normal, einer stand an der oberen Grenze und war außerdem noch durch die meisten Zellen, nämlich 12/3 ausgezeichnet. Andererseits waren hier auch Nonne-, Pandy- und Schellack-Reaktion stärker positiv als in den anderen 3 Fällen.

In der folgenden Tabelle finden sich 9 Fälle von *Schizophrenie* verzeichnet, von denen nur 78 eine starke Hemmung darbot, bedingt durch einen starken, schon makroskopisch deutlich sichtbaren Blutgehalt. Von den übrigen steht einer an der oberen Grenze des Normalen bei fehlenden sonstigen pathologischen Liquorveränderungen, 5 sind normal, trotzdem bei 3 Zellzahlen über 8/3 vorhanden waren, 2 ließen eine Hemmung völlig oder zumindest fast völlig vermissen. Dabei zeigt der eine von ihnen, Nr. 211, mit positiver Nonne'scher und Pandy'scher Reaktion und einem Gesamteiweißwert von 46 mg% und mit 14/3 Zellen doch schon ein recht pathologisches Bild. Leider ist es hier verabsäumt worden, den der Permeabilitätsprüfung dienenden Bromquotienten, (Verhältnis von Bromgehalt des Blutes zu dem des Liquors nach Einnahme von Brom) zu bestimmen, wie ein solcher überhaupt nur für Nr. 63 und 239 vorliegt. Wohl wurde diese Bestimmung in der Klinik bei Dementia präcox viel öfter ausgeführt, doch war dann der für meine Untersuchungen zur Verfügung stehende Liquor meist recht knapp. Vielleicht wäre es sonst möglich gewesen, durch Vergleiche zwischen Ausfall der Saponinreaktion und Dichtigkeit der Blutliquorschranke im Einzelfalle wichtige Schlüsse auf Entstehungsart und Entstehungsort des Liquorcholesterins bzw. der die Saponinhämolyse beeinflussenden Stoffe zu ziehen. Fall 239 scheint nun allerdings darauf hinzuweisen, daß im allgemeinen ein Übertritt von Cholesterin aus dem Blut in den Liquorraum nicht erfolgt, sonst dürfte hier bei erhöhter Dichtigkeit der Blutliquorschranke keine Cholesterinvermehrung, und sei sie auch noch unbedeutend, auftreten. Fall 211 und Fall 128 könnten mit ihrem völligen Fehlen einer Hemmung auf eine mangelhafte Passage durch die Blutliquorschranke zurückzuführen sein.

Tabelle VI: Schizophrenie.

Nr.	Alter	Genus	Zellen	Saponin	Nonne	Pandy	Ges. Eiw.	II. Z.	Globulin	Wa. R. Bl. Liq.	
63	29	w.	4	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	Br. Quotient 3,18
76	27	w.	3	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	
78	15	w.	8	+++	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	
128	35	w.	2	neg.	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	
134	31	w.	9	±	Sp. Op.	±				neg. neg.	
182	32	w.	19	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	
209	38	w.	15	±	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	
211	43	m.	14	neg.	Op.	+	2,3	1,7	0,5	neg. neg.	
239	38	w.	3	(+)	neg.	neg.	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	Br.-Quotient 3,66

Tabelle VII: Tumoren.

62	53	m.	11	±	neg.	neg.				neg. neg.	Ventrikel, Adenocarcinommetastas.
89	62	m.	5	++++	st. Tbg.	++				neg.	Eig. Hmg. lumbal
111	50	m.	6	++	Op.	+	1,5	1,0	0,8	neg. neg.	Ventrikel
129	40	w.	4	±	Op.	+	1,5	0,8	0,5	neg.	lumbal
130	44	m.	3	±	neg.	±	norm.	norm.	norm.	neg. neg.	lumbal
224	44	m.		neg.							Ventrikel
166	38	w.	8	+++	st. Tbg.	++				neg. neg.	lumbal
187		m.	5	+++	1. Tbg.	+	1,8	2,0	0,8	neg. neg.	Ventrikel
20		w.		+++							Cysteninhalt xantochrom
20		w.		+++							Cysteninhalt xantochrom
169		w.		+++							Cysteninhalt xantochrom

Ein wichtiger Punkt der vorliegenden Arbeit war es, die Feststellung Hauptmanns, der regelmäßig bei *Tumoren* im Liquor eine starke Hemmung der Saponinhämolyse sah, nachzuprüfen unter Berücksichtigung ihrer praktischen und insbe-

sondere diagnostischen Verwertbarkeit. Wenn bei allen Tumoren eine Hemmung vorhanden ist, wäre es ja ein ausgezeichnetes Mittel, durch den negativen Ausfall dieser Reaktion einen Tumor mit Sicherheit auszuschließen. Leider wurden diese Erwartungen nicht ganz erfüllt, wie aus obenstehender Tabelle hervorgeht. Es konnten nur 4 Lumbalflüssigkeiten untersucht werden, ferner 4 bei Ventrikelpunktion gewonnene Ventrikelflüssigkeiten und 3mal der Inhalt einer Zyste. 2 davon stammten aus einem Kleinhirn, die 3. aus einem Rückenmark. Tatsächlich wurde ja eine viel größere Anzahl von Fällen untersucht, doch wurden, wie eingangs erwähnt, nur solche verwertet, wo tatsächlich durch Operation oder Sektion die Diagnose eines Tumors einwandfrei gestellt werden konnte. Von den 4 lumbalpunktierten Fällen waren 2 Rückenmarkstumoren und zwar Nr. 89 ein vom Thorax aus in den Wirbelkanal einwachsendes Karzinom, Nr. 166 ein intramedulärer Tumor mit Zyste, beide wiesen eine immens starke Hemmung der Saponinhämolyse auf, wie sie sonst kaum noch gesehen wurde. Die Normomastixkurve von Nr. 89 hatte die Gestalt: V, V, V, VI, VIII, X, X, IX, VII, VI, die von Nr. 166: VI, VI, VII, VII, VIII, X, X, IX, VI, V, IV, die übrigen Befunde sind aus der Tabelle zu ersehen. Die Wassermann'sche Reaktion bei dem extramedulären Tumor zeigte Eigenhemmung, der Patient bekam vor der Operation eine Thrombose beider Beine und ging an einer Lungenembolie zugrunde. Der intramedulläre Tumor wurde operativ entfernt, ohne irgendwelche Komplikationen. Bei den beiden anderen lumbalpunktierten Fällen handelte es sich um Hirntumoren und zwar bei Nr. 129 um eine Karzinommetastase der vorderen Zentralregion, der primäre Tumor war ein durch Totalexstirpation entferntes Mammakarzinom. Obwohl sonst bei Gehirngeschwülsten der Satz zu gelten scheint, daß immer dann, wenn auch sonstige ins Auge fallende Liquorveränderungen vorhanden sind, sich eine pathologische Hemmung bemerkbar macht, trifft das hier nicht zu. Das ließe sich jedoch zwanglos so erklären, daß man für Metastasen andere Gesetze annimmt als für primäre Tumoren. Jedenfalls war hier eine normale Hemmung vorhanden, bei zwar normaler Zellzahl aber doch eindeutig vermehrten Eiweißwerten. Bei Nr. 130 war im Liquor außer einer mit ± bewerteten Pandy'schen Reaktion kein abnormer Befund festzustellen und

entsprechend war die Hemmung völlig normal. Operativ wurde ein 16 g schweres Angiom der linken Parieto occipital-Region entfernt, wobei jedoch der Tumor so in die Tiefe ging, daß Teile zurückgelassen werden mußten, die dann bestrahlt wurden. Die Operation liegt jetzt gerade 2 Monate zurück, der Patient ist fast beschwerdefrei. Die operativ gewonnene Ventrikelflüssigkeit wurde auch untersucht, allerdings 2½ Monate nach der Lumbalpunktion und dabei fand sich das völlige Fehlen einer Hemmung. Eine direkte Berührung des Tumors mit dem Ventrikel lag wohl nicht vor. Bei dem Patienten Nr. 62 mußte man klinisch das Bestehen eines Stirnhirntumors annehmen, die anatomische Untersuchung des durch Gehirnpunktion entnommenen Materials ergab jedoch keinen Anhaltspunkt für Tumor. Aus dem linken Ventrikel konnte durch Punktion kein Liquor gewonnen werden, nur aus dem rechten Ventrikel wurde Liquor entleert. Bei der kurze Zeit später vorgenommenen Sektion ergab sich, daß das ganze Gehirn mit zahlreichen Krebsknoten durchsetzt war, auch im Stirnhirn fanden sich kleinere Knoten und Nekrosen, der linke Ventrikel war völlig komprimiert, doch bestand eine Kommunikation zwischen Tumor und rechtem Ventrikel, aus dem, wie erwähnt, der Liquor gewonnen wurde, nirgends. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorliegen von Metastasen eines Adenokarzinoms, ohne daß es gelang, des primären Tumors habhaft zu werden. Der Liquor bot, abgesehen von 11/3 Zellen, keine pathologische Veränderung, jedoch konnten die Eiweißwerte aus technischen Gründen nicht bestimmt werden. Bei dem Patienten Nr. 111 handelte es sich um ein Gliom des rechten Stirnhirns, wobei die Encephalographie ausgeführt wurde. Es wurde hierbei, wie bei allen tumorverdächtigen Fällen ein Zellpräparat des Liquor angefertigt, in dem sich sehr tumorverdächtige Zellen fanden. Die Sektion bestätigte die Diagnose. Die Saponinhämolyse war stark gehemmt, die Zellzahl normal, die Eiweißwerte leicht erhöht. Die Normomastixkurve wies eine leichte organische Zacke bis V/VI bei ¼ auf. Die erhöhten Eiweißwerte waren durch eine Globulinvermehrung bei normalem Albumingehalt bedingt. Den entsprechenden Befund sehen wir bei Nr. 187, einem Balkentumor, nur daß die Hemmung noch etwas stärker war und die Gesamteiweißmenge 36 mg% betrug, und daß die

2. Zahl mit 40 mg% über der 1. Zahl lag. Die Normomastixreaktion ergab die gleiche Kurve bis V/VI bei ¼. Schließlich seien noch die 3 Zysten erwähnt, deren Inhalt mit der Hauptmann'schen Methode untersucht werden konnte. Bei den ersten handelte es sich um 2 Kleinhirnzysten bei einem Kinde. Der Inhalt von beiden war xantochrom und bot eine stark positive Hemmung. In dem einen Gläschen wurde die Probe beim Stehen im Brutofen gallertig. Die 3. Zyste stammte von der Patientin 166, wo sie sich, wie schon erwähnt, neben dem intramedulären Tumor fand. Auch ihr Inhalt war gelblich und beeinflußte die Saponinhämolyse erheblich im Sinne einer Hemmung.

Aus obiger Tabelle und aus obigen Ausführungen geht hervor, daß durchaus nicht immer bei Tumor cerebri eine Hemmung der Saponinhämolyse vorhanden, daß diese sowohl von der Lokalisation wie von der Art des Tumors abhängig ist. Es wäre also durchaus verfehlt, durch das Zählen einer Hemmung differentialdiagnostisch einen Tumor ausschließen zu wollen. Andererseits läßt sich sagen, daß bei anderen Erkrankungen die Saponinhämolyse nur selten derart stark gehemmt war wie bei Geschwülsten des Gehirns und vor allem des Rückenmarks. Die Differentialdiagnose dieser Erkrankungen (in Frage kommen im wesentlichen progressive Paralyse, Tabes dorsalis und Lues cerebrospinalis) ist zudem schon allein mit Hilfe der Wassermann'schen Reaktion relativ einfach zu stellen. Wenn man also im Liquor cerebrospinalis eine starke Hemmung der Saponinhämolyse findet bei negativer Wassermann'scher Reaktion normalen oder nur wenig erhöhten Zellzahlen und hohen Eiweißwerten, kann man wohl, in Übereinstimmung mit dem klinischen Bilde die Diagnose eines Tumor cerebri stellen. Steigerung des Hemmungsvermögen eines Liquors als einziger serologischer Befund spricht mehr für Arteriosklerosis cerebri, Fehlen desselben bei stärkeren sonstigen Liquorveränderungen spricht gegen Tumor. Bei multipler Sklerose findet man regelmäßig normale Hämolyse.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren über die Frage des Cholesteringehaltes im Liquor cerebrospinalis bei Gehirn- und Rückenmarkstumoren gehen noch ziemlich auseinander, doch gewinnt in neuerer Zeit immer mehr die Ansicht Raum, daß man

bei Tumoren sehr häufig eine starke Vermehrung des Liquorcholesterins feststellen kann. Zdarek, Eskuchen und Lickint konnte keine Cholesterinvermehrung feststellen, im Gegensatz dazu Holthaus und Wichmann in 67% und zwar Werte bis zu 47,88 mg%. In Übereinstimmung mit den oben geschilderten Resultaten Hauptmanns beobachten auch Plaut und Rudy regelmäßig auf kolorimetrischem Wege eine Cholesterinvermehrung. Knauer und Heidrich sowie Kulkow und Schamburow stellten teils Vermehrung, teils Normalwerte oder sogar Verminderung fest. In einer diesjährigen Arbeit prüft Plaut noch einmal an einem Material von 31 Fällen diese Frage und kommt zu dem Ergebnis, daß zwar nicht regelmäßig aber doch meistens (in 24 Fällen) eine gewöhnlich recht erhebliche Vermehrung des Cholesteringehaltes zu konstatieren ist, und zwar immer dann, wenn auch sonstige Liquorveränderungen vorhanden sind. Er glaubt, daß sich dieser Befund in manchen Fällen differentialdiagnostisch verwerten läßt.

Sodann wurde bei einigen Fällen von Erkrankungen peripherer Nerven der Liquor untersucht. 2 Fälle von Trigeminusneuralgie ergaben in jeder Hinsicht normale Liquorbefunde, 2 Fälle von Neuritis des Plexus brachialis zeigten Zellzahlen von 4 bzw. 3, 3 im ccm, bei dem einen von ihnen war die Nonne'sche und die Pandy'sche Reaktion schwach positiv, das Gesamteiweiß betrug 20 mg%, die Hauptmann'sche Probe stand an der oberen Grenze des Normalen. Bei dem 2. war die Pandy'sche Reaktion schwach positiv, Gesamteiweiß 24 mg%, zudem bestand am ersten Tage eine starke Hemmung der Saponinhämolyse, die allmählich abnahm, um am 4. Tage einer normalen Hemmung zu weichen. Bei einem Patienten mit Neuritis ischiatica und normaler Hemmung und Zellzahl fanden sich Nonne-, Pandy- und Schellack-Reaktion positiv und eine leichte Zacke der Normomastixkurve bei einer Verdünnung von 1/4 bis V, VI reichend. Pathologische Veränderungen hohen Grades konnten bei der postdiphterischen Lähmung eines 15jährigen Knaben beobachtet werden: Nonne starke Trübung, Pandy, Schellack +++, 10/3 Zellen, Gesamteiweiß 100 mg%, II. Zahl 140 mg%, Globulin 40 mg%, Albumin 60 mg%. Der Eiweißquotient betrug 0,66, der Hydrationskoeffizient 3,5. Normomastix V/VI, VI, VII, VIII, VIII, VI, V, V. Die Hemmung der Saponinhämolyse war sehr

stark. Dieser Fall wurde, dem Sprachgebrauch folgend, als postdiphterische Lähmung bei den Erkrankungen der peripheren Nerven mit aufgeführt, obwohl schon allein aus dem Liquorbilde hervorgeht, daß es sich nicht um eine ausschließlich periphere Schädigung handeln kann. Für eine Beteiligung des Rückenmarkes bzw. der Meningen bei diphterischen Lähmungen spricht auch das Vorkommen von Diphtheriebazillen im Liquorraum, wo sie nachgewiesen werden konnten. Bei dieser Auffassung des Falles ist der starke Ausfall der Saponinreaktion verständlich.

Die nächste Tabelle enthält 14 Fälle von *Psychosen* verschiedener Art. Nur viermal war dabei die Saponinhemmung eindeutig verstärkt, dreimal stand sie an der oberen Grenze des Normalen, zweimal war sie völlig aufgehoben, einmal davon bei einem blutigen Liquor. Die übrigen Liquorbefunde waren kaum pathologisch verändert und sind auf der Tabelle zu ersehen. Eine Bevorzugung der einen oder anderen, nach ätiologischen oder klinischen Gesichtspunkten zusammengestellten Gruppen durch die Hemmung oder die anderen Liquorveränderungen scheint nicht vorzuliegen, soweit man sich bei den wenigen Fällen mancher Gruppen ein Bild machen kann. Bei dem Patienten Nr. 90 lag neben der reaktiven Depression eine Debilität vor.

Im Folgenden sollen einige Fälle von *Apoplexien, senilen* und *arteriosklerotischen Gehirnerkrankungen* erwähnt werden. Ein 47jähriger Patient, der vor 4 Jahren zum ersten und vor einem halben Jahre zum zweiten Male eine Apoplexie erlitt, hatte im Liquor normale Hemmung, dabei waren Nonne und Pandy positiv, die Gesamteiweißmenge betrug 30 mg%. Ein zweiter Patient, dessen Apoplexie erst 14 Tage zurücklag, wies eine deutliche Hemmung auf und eine Mastixkurve von V, V/VI, VI, VI/V, V, IV, III, im übrigen das gleiche Liquorbild wie der vorige Fall. Ein dritter Patient mit einem leicht positiven Blutwassermann und apoplektischen Insulten vor 2 und 3 Jahren war Liquor normal, bis auf eine deutliche Hemmung. Das Gleiche war bei einer 70jährigen senil-psychotischen Frau der Fall und bei einer 71jährigen mit einer Arteriosklerosis cerebri, nur war bei der letzteren die Hemmung als einiger pathologischer Befund im Liquor sehr stark. Des weiteren fand sich bei einem Patienten mit zentraler und peripherer Arteriosklerose neben

einer schwach positiven Reaktion nach Nonne und Pandy und 24 mg% Eiweiß eine pathologische Hemmung. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sich bei dieser Gruppe eine Hemmung der Saponinhämolyse sehr häufig findet und zwar im Gegensatz zu anderen Erkrankungen auch beim Fehlen sonstiger Liquorveränderungen.

Die letzte Gruppe umfaßt Erkrankungen verschiedener Art. Eine *Meningococcenmeningitis* mit 360/3 Zellen, 100 mg% Eiweiß und einer tiefen, rechts liegenden Normomastixkurve hemmte sehr stark. Es lag gleichzeitig eine Lues congenita vor. Keine pathologischen Befunde bot je ein Fall von *Chorea minor* bei einem 10jährigen und *Little'scher Krankheit* bei einem 2jährigen Kinde, während 2 Fälle von *Syringomyelie* nur eine leichte Verstärkung der Hemmung aufwiesen, ebenso ein Fall von *Friedreich'scher Krankheit.* Eine Patientin mit Pick'scher Atrophie hatte im Liquor 17/3 Zellen bei normaler Hemmung und normalen Eiweißwerten, ein Patient mit *Korsakow bei chronischem Alkoholismus* zeigte bei der Nonne'schen Reaktion eine Spur Opaleszenz als einzigen Befund, einer mit einer *Myelitis* bot folgendes Bild: Zellen 28/3, Pandy ±, Eiweiß 24 mg%, II. Zahl 16, Globulin 6, Albumin 18 mg%, E. Q. 0,33, H. K. 2,6. Dabei bestand eine ganz leichte Erhöhung der Hemmung. Interessant war schließlich noch ein Fall von *akuter Encephalitis,* der sehr stark hemmte und durch eine starke Ausfällung bei der Normomastixreaktion ausgezeichnet war, nämlich: VIII, IX, X, X, IX, VII, VI/V, IV, II. 3 Wochen später konnte die Hemmung nur noch mit einem + bezeichnet werden und auch die Kurve war inzwischen schwacher geworden: V/VI, VI, VI, VI, VI/V, V, IV/III, III/II, I.

Nachdem jetzt die Technik des Versuches und seine Ergebnisse bei den einzelnen Erkrankungen des Nervensystems geschildert worden sind, soll nun auf die Grundlagen dieser Reaktion eingegangen werden. Hauptmann nahm bereits 1910 an, daß der Körper, der die Saponinhämolyse hemmte, Cholesterin wäre, da dieses auch noch in starken Verdünnungen diese Zähigkeit besaß. Die übrigen Autoren, die sich mit diesen Versuchen befaßten, Levinson, Landenberger und Howell, ferner Betschow und in neuerer Zeit Holthaus und Wichmann, standen auf dem gleichen Standpunkte. Um diese

Frage nachzuprüfen, wurde von mir die Reaktion mit verschieden konzentrierten Cholesterinlösungen angestellt, und es zeigte sich in der Tat eine sehr starke hemmende Wirkung des Cholesterins, jedoch wie oben gezeigt, erheblich abhängig von der Versuchsanordnung. Des weiteren wurde aus dem Liquor durch mehrmaliges Schütteln mit Äther und Abpipettieren des überstehenden Äthers die gesamte hemmende Wirkung auf den Äther überführt, es mußte sich also um ätherlösliche Substanzen handeln. In den Äther ließ sich nun das Cholesterin auf verschiedene Methoden nachweisen, so daß es festzustehen scheint, daß das Cholesterin eine große Rolle dabei spielt. Wie steht es nun mit der hemmenden Wirkung der Cholesterinester, die ja auch im Liquor vorkommen sollen? Zu deren Klärung wurde essigsaures Cholesteryl, der einzige im Handel erhältliche Ester des Cholesterins benutzt, mit dem Ergebnis, daß keinerlei hemmende Wirkung beobachtet werden konnte. Da aber andererseits nach Autenrieth und Funk mit Hilfe der Liebermann-Burchard'schen Reaktion die Cholesterinester ebenso sicher zu bestimmen sind, als das Cholesterin selbst, und zwar als *ein* Wert, Angaben, die von Plaut und Rudy bestätigt wurden, so haben wir hier schon eine Tatsache vor uns, die imstande ist, Widersprüche zwischen den auf kolorimetrischem Wege und den mit Hilfe der Hauptmann'schen Saponinmethode gewonnenen Resultaten zu erklären. Nicht verständlich werden dadurch aber die Differenzen in den Ergebnissen bei der Tabes dosalis und der Lues cerebrospinalis. Während nach der Liebermann-Burchardschen Reaktion nur ganz selten im Liquor bei Tabes dorsalis eine Cholesterinvermehrung gefunden wurde, stellte Hauptmann in 83% seiner Fälle eine einwandfreie Hemmung fest und auch die vorliegende Arbeit zeitigte dasselbe Ergebnis. Es muß demnach noch irgend etwas anderes vorhanden sein, das zwar die hämolytische Wirkung des Saponins aufzuheben vermochte, aber mit der Farbreaktion nicht erfaßt wurde. Da andererseits dieser Körper ätherlöslich sein mußte (wie oben gezeigt, konnte die ganze hemmende Wirkung mittels Äther extrahiert werden), lag der Gedanke nahe, mit Lecithin die entsprechenden Versuche zu unternehmen. In der Tat konnte die eigenartige Feststellung gemacht werden, daß auch dem Lecithin die Wirksamkeit innewohnt, die Saponinhämolyse zu hemmen

und zwar in Dosen bis zu etwa 2 mg%. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu einigen Arbeiten, in denen von der hämolytischen Wirkung des Lecithins die Rede ist, findet aber eine Erklärung darin, daß die hämolytische Wirkung des Saponins doch darauf beruht, daß es das Lecithin aus den Membranen der roten Blutkörperchen herauslöst und mit ihm ein Lecithosaponin bildet, genau wie mit dem Cholesterin ein Cholesterosaponin; wenn nun genügend freies Lecithin da ist, wird alles Saponin in diese Komplexverbindung überführt werden, ohne hämolytisch wirken zu können. Die in der Literatur vorliegenden Angaben über das Vorkommen von Lecithin im Liquor sind bisher recht spärlich: Donath will in einem Falle von Tabes und in einem Falle von Rindenepilepsie Lecithin im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen haben und Mestrezat schätzt den Gehalt von Lecithin im Liquor auf 22 mg%, ohne sich näher darüber zu äußern. Auffällig ist nach dem oben gesagten, daß der Nachweis gerade bei einer Tabes dorsalis gelang. Ein Lecithingehalt von 22 mg% im normalen Liquor ist nicht anzunehmen, er würde eine sehr starke Hemmung der Saponinhämolyse bedingen.

Unter diesen Voraussetzungen lassen sich zwanglos die Widersprüche in den Ergebnissen der einzelnen Methoden erklären. Holthaus und Wichmann, die beide Methoden nebeneinander ausführten, sahen eine positive Hemmung nur dann, wenn sie kolorimetrisch wenigstens 1 mg% Cholesterin fanden, also im ganzen ziemlich selten. Vermutlich nannten sie eine Hemmung erst dann positiv, wenn es eine vollständige war, d. h. wenn auch nach mehreren Stunden die Flüssigkeit nicht gerötet war, während nach Hauptmanns Angaben eine Hemmung auch dann anzunehmen ist, wenn zu dem Zeitpunkte, wo die Normaliquorkontrolle gelöst ist, also nach 15—20 Minuten, nur graduelle Unterschiede in der Hämolyse bestehen.

Anfangs wurde erwähnt, daß in einzelnen seltenen Fällen das Hemmungsvermögen eines Liquors zu- bzw. abnehmen kann, wenn er einige Tage steht. Eine Zunahme der Hemmung könnte man sich so erklären, daß man an die Tätigkeit einer Esterase denkt (Hiller und Nizzi haben sich besonders damit befaßt), die aus dem inaktiven Cholesterinester hemmendes freies Cholesterin macht. Eine Abnahme könnte auf der Zersetzung des Lecithins oder auch des Cholesterins beruhen.

Nach der Feststellung, daß das Cholesterin beim Schütteln mit Äther in denselben übergeht, lag der Gedanke nahe, einmal nachzusehen, ob es nicht beim Verdunsten des Äthers unter dem Mikroskop sichbar würde, nachdem die entsprechenden Versuche mit dem Liquor selber fehlgeschlagen waren. Zu diesem Zwecke wurden also einige ccm Liquor mit der gleichen Menge Äther versetzt, das Ganze durchgeschüttelt und in eine 10 ccm-Pipette aufgezogen, dann wurde abgewartet bis sich der Äther an der Oberfläche gesammelt hatte. Jetzt wurde unten der Liquor ablaufen gelassen und von der untersten Schicht des Äthers einige Tropfen auf einen Objektträger getropft. Die unterste Schicht wurde deshalb gewählt, weil es sich gezeigt hatte, daß sie am intensivsten hemmte, also am meisten Cholesterin enthalten mußte, dann aber auch, weil die untersten Schichten allein einen Rückstand ergaben. Ließ man jetzt den Äther langsam verdunsten, so traten auf dem Objektträger zahlreiche Eintrocknungsfiguren auf (Henning und Beck beschreiben sie genauer unter Beifügung von Abbildungen und glauben den Eiweißgehalt eines Liquors durch ihre Form und Größe beurteilen zu können), die sich jedoch durch Hinzufügen eines Tropfens Lugol'scher Lösung leicht beseitigen oder zumindest stark vermindern ließen. Unter dem Mikroskop sah man nun neben den leicht erkennbaren, aus der Lugol'schen Lösung stammenden Jodkalikristallen mehr oder weniger zahlreich Kristallhaufen, die sich aus einzelnen Cholesterinkristallen zusammenzusetzen schienen. Die ganze Anordnung war nicht absolut typisch oder vielmehr, infolge dieser Anordnung waren die einzelnen Kristalle nicht eindeutig zu erkennen, doch waren einzelne Stellen recht charakteristisch und bewiesen das Vorliegen von Cholesterin. Bestätigt wurde dieser Befund von Herrn Geheimrat Abderhalden, der aus den Kristallhaufen die typischen, mehr diffus angeordneten Cholesterinkristalle durch Umkristallisieren erhalten konnte. Ihm sei an dieser Stelle für seine Mühe herzlichst gedankt. Nachdem so einwandfrei erwiesen war, daß es sich tatsächlich um reines Cholesterin handelte, wurden noch zahlreiche, pathologische und normale Rückenmarksflüssigkeiten auf die gleiche Weise behandelt und es konnten immer wieder diese Cholesterinkristallhaufen dargestellt werden. Einmal identifiziert waren sie immer leicht

wiederzuerkennen. Aus dem Gesagten geht hervor, daß das Cholesterin zu den normalen, regelmäßig vorhandenen Bestandteilen des Liquor cerebrospinalis gehört.

Zum Schlusse sei noch einer Beobachtung gedacht, die bei der Ausführung der Saponinreaktion gemacht wurde. Durch Zufall blieb einmal eine Reihe von Reagenzgläschen über Nacht stehen und als man sie am nächsten Tage betrachtete, konnte man feststellen, daß das Hämoglobin in den einzelnen Gläschen verschieden gefärbt war. Die Kochsalzkontrollen ohne Liquor hatten die alte Farbe behalten, während die liquorenthaltenden Gläschen zum Teil einen mehr oder weniger deutlichen Umschlag in einen violetten Farbton zeigten. Beim Schütteln nahmen sie regelmäßig ihre alte Farbe wieder an. Blieben die Gläser mit ihrem Inhalt zu lange, etwa mehrere Tage stehen, waren in der Regel alle Flüssigkeiten verfärbt, auch die Kontrollen. Nun ist es ja bekannt, daß sich das hellrote Oxyhämoglobin beim längeren Stehen in das dunklere reduzierte Hämoglobin umwandelt und es lag der Gedanke nahe, sich den beschriebenen Vorgang auf diese Weise zu erklären. Der Beweis dafür konnte durch die spektroskopische Untersuchung erbracht werden, bei der man das charakteristische zweistreifige Spektrum des Oxyhämoglobins und den breiten einfachen Streifen des Hämoglobins beobachten konnte. Da die Anwesenheit des Liquors den Reduktionsprozeß beschleunigte, mußte man an die Tätigkeit eines reduzierenden Fermentes denken. Für die Anwesenheit eines solchen im Liquor sprach auch die Tatsache, daß das Reduktionsvermögen durch Erhitzen verloren ging. Durch Ätherzusatz wurde es nicht zerstört, ging aber auch in den Ätherextrakt nicht über. Die meisten Liquores waren verfärbt. Einigen schien jedoch dieses Ferment zu fehlen bzw. seine Wirkung durch ein entgegengesetzt gerichtetes aufgehoben zu werden. So war es auffällig, daß dann, wenn sehr viele Zellen vorhanden waren, meist keine Verfärbung eintrat. Das könnte man durch die Annahme erklären, daß die Wirkung des reduzierenden Fermentes durch die Oxydase der Leukozyten aufgehoben würde, doch handelt es sich ja bei dem Material dieser Klinik meist um Lymphozyten. In der Literatur findet man Angaben über eine im Liquor vorkommende Oxydase, die in besonderen pathologischen Fällen vermehrt auftreten soll, bei

manchen Erkrankungen aber auch in unternormalen Mengen (Yoschiaki). Ein Überwiegen dieser Oxydase über das reduzierende Ferment würde eine Verfärbung verhindern können. Das bis jetzt auf diese Weise untersuchte Material ist noch zu klein, um diese Frage klären zu können.

Zusammenfassung

Die physiologische, ganz leichte hemmende Wirkung, die normaler Liquor auf die Saponinhämolyse ausübt, ist unter besonderen pathologischen Verhältnissen verstärkt. Sie beruht auf dem Vorkommen von Cholesterin und bisweilen auch Lecithin, nicht dagegen auf Cholesterinestern. Ein Zusammenhang mit den sonstigen pathologischen Liquorveränderungen besteht nur in dem Sinne, daß ein Liquor, der sich bei den üblichen Untersuchungsmethoden als völlig normal erweist, nur selten eine verstärkte Hemmung der Saponinhämolyse darbietet, doch scheint weder eine Abhängigkeit von dem Zellgehalt noch von den Eiweißwerten oder der Wassermann'schen Reaktion zu bestehen.

Von den untersuchten 250 Cerebrospinalflüssigkeiten konnte bei 90 eine positive Hauptmann'sche Reaktion gefunden werden.

Bei der progressiven Paralyse fand sich die Reaktion in unbehandelten Fällen in 55% positiv, in behandelten nur noch in 25%.

Die Tabes dorsalis bot in rund 80%, die Lues cerebrospinalis in 67% einen positiven Befund dar. Bei diesen beiden Erkrankungen dürfte die Hemmung der Saponinhämolyse weniger auf dem Gehalt des Liquors an Cholesterin als an Lecithin beruhen.

Physiologische Hämolyse konnte fast regelmäßig bei Epilepsie, multipler Sklerose sowie bei den verschiedenen Psychosen beobachtet werden.

Bei der Gehirnarteriosklerose sah man fast regelmäßig eine mangelhafte Hämolyse als einzigen serologischen Befund.

Bei Tumor cerebri und Tumor medulae spinalis konnte in der Hälfte aller Fälle eine besonders starke Störung der Saponinhämolyse festgestellt werden, Befunde, die sich in manchen Fällen sicher differentialdiagnostisch verwerten lassen.

Aus jedem normalen und pathologischen Liquor kann das Cholesterin in Form von Kristallhaufen dargestellt werden.

Im Liquor cerebrospinalis scheint als physiologischer Bestandteil ein Ferment vorzukommen, das das Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin umwandelt. In manchen pathologischen Fällen dürfte es fehlen oder aber seine Wirksamkeit durch ein entgegengesetzt gerichtetes (Oxydase der Leukozyten?) aufgehoben werden.

Schrifttum

Autenrieth und Funk: Münchn. med. Wochenschr. 14, S. 1243, 1913.

Betschow: J. Physiol. et Path. gen. 21, Nr. 2, 1923.

Chauffard, Laroche et Grgaut: C. r. Soc. Biol. Paris 70, S. 845, 1911.

de Crinis: Z. Neur. 72, S. 42, 1922.

Donath: zit. nach Kafka.

Emanuel: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 45, 3/4, 1926.

Eskuchen und Lickint: Z. Neur. 113, S. 214, 1928.

Fabris: Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. 28, 239.

Hauptmann: Med. Klinik 5, 1910.

Henning und Beck: Klin. Wochenschr. 1, 251, 1934.

Hiller: Z. Neur. 109, 263, 1927.

Holthaus und Wichmann: Arch. f. Psych. 102, S. 147, 1934.

Kafka: Die Cerebrospinalflüssigkeit.

„ Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 124, S. 27, 1932.

„ und Badt: Z. Neur. 140, S. 789, 1932.

Katakura: zit. nach Eskuchen und Lickint.

Knauer und Heidrich: Z. Neur. 136, S. 483, 1931.

Kulkow und Schamburow: Z. Neur. 113, S. 193, 1928.

Levinson, Landenberger und Howell: Amer. J. med. Sci. 161, S. 561, 1921.

Mestrezat: zit. nach Kafka.

Mott: zit. nach Eskuchen und Lickint.

Pighini und Barbieri: Z. Neur. 25, S. 353, 1914.

„ „ Nizzi: Biochem. Zeitschr. 42, 129, 1912.

Plaut und Rudy: Z. Neur. 146, 230, 1933.

„ Z. Neur. 150, 172, 1934.

Tschuchiaya: Z. Neur. 90, 1924.

Yoschiaki: Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 51, 23, 1922.

Lebenslauf

Geboren wurde ich, Hellmut Henning, am 24. August 1908 in Berlin als Sohn des jetzigen Oberpostkassenrendanten a. D. Wilhelm Henning. Im Jahre 1910 wurde mein Vater nach Oppeln (O. S.) versetzt, wo ich erst die Vorschule der Städt. Oberrealschule, dann das Staatl. Kath. Gymnasium besuchte, abschließend mit dem Abitur im Februar 1928. Ich studierte an den Universitäten in Wien, Breslau und Halle, das Vorexamen legte ich im November 1930 in Breslau, das Staatsexamen im Dezember 1933 in Halle ab. Vom 28. Dezember 1933 bis zum 28. August 1934 war ich in der Univ.-Nervenklinik Halle als Medizinalpraktikant tätig, vom 29. August bis zum heutigen Tage in der Medizinischen Universitätsklinik Halle.

Ich bin arischer Abstammung und evangelischer Konfession.